



①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENT- UND
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑩ **DE 198 14 815 A 1**

⑤1 Int. Cl.⁶:
C 08 B 37/16
A 61 K 31/715
A 61 K 31/705
C 07 J 9/00

⑳1 Aktenzeichen: 198 14 815.1
⑳2 Anmeldetag: 2. 4. 98
⑳3 Offenlegungstag: 7. 10. 99

DE 198 14 815 A 1

⑦1 Anmelder:
Steffan, Gerhard, Dr., 40597 Düsseldorf, DE

⑦2 Erfinder:
Steffan, Gerhard, Dr., 40597 Düsseldorf, DE; Galla,
Hans-Joachim, Dr., 48159 Münster, DE; Düzgünes,
Nejat, Dr., Mill Valley, Calif., US; Henke, Christian,
Dr., 69469 Weinheim, DE

⑤6 Entgegenhaltungen:
EP 5 31 016 A2
EP 4 47 171 A2

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Sterinverknüpfte, anionische Cyclodextrinderivate und deren Verwendung in Arzneimittelformulierungen

⑤7 Die vorliegende Erfindung betrifft wasserlösliche Cyclodextrinderivate, welche als Polysulfat oder Polyphosphat vorliegen und mit einem Sterin oder Sterinderivat kovalent verknüpft sind.

Die Erfindung betrifft des weiteren Arzneimittel, welche die wasserlöslichen Cyclodextrinderivate enthalten. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Cyclodextrinderivate zur Herstellung von Arzneimitteln mit antiviraler Wirkung.

DE 198 14 815 A 1

Die vorliegende Erfindung betrifft wasserlösliche Cyclodextrinderivate und Arzneimittel welche diese enthalten. Ferner betrifft die vorliegende Erfindung die Verwendung der erfindungsgemäßen Cyclodextrinderivate zur Herstellung von

5 Arzneimitteln mit antiviraler Wirkung.

Noch immer besteht dringender Bedarf an anti-HIV-wirksamen Substanzen, die bereits das Eindringen des HI-Virus in Zellen verhindern können. Es wurden zwar schon 1987 von Ito et al. (Antiviral Res. 7 (1987) 361–367) erkannt, daß sulfatierte Polysaccharide wie Dextransulfat in der Lage sind die Bindung des HIV-Hüllglykoproteins an den CD4-Rezeptor infizierbarer Zielzellen zu inhibieren und auch das Verschmelzen von infizierten mit nicht infizierten Zellen (Syncytien-

10 bildung) zu verhindern, gut bioverfügbare Verbindungen konnten jedoch lange Zeit nicht zur Verfügung gestellt werden.

1992 veröffentlichte Weiner et al. (Pathobiology 60 (1992) 206–212) Ergebnisse die zeigen, daß z. B. ein 14fach sulfatiertes Cyclodextrin in der Lage ist bei einer Konzentration von 320 µM die Syncytienbildung von HIV-1 produzierenden H9/IIb-Zellen mit Sup-T1-Zellen vollständig zu verhindern. Ein 14fach methoxyliertes Cyclodextrin erfüllte diese Aufgabe bei einer Konzentration von 80 µM.

15 Otake et al. stellten 1994 in Antiviral Chem. Chemother. 5 (1994) 155–161 ein modifiziertes Cyclodextrinsulfat (mCDS11) vor, welches eine hohe orale Bioverfügbarkeit besitzt und darüberhinaus bei einer Konzentration von ca. 2 µM die Syncytienbildung um 50% reduziert. Konzentrationen bei welchen eine vollständige Inhibierung auftritt oder Hinweise darauf, ob eine solche überhaupt mit dieser Verbindung möglich ist werden nicht offenbart. Beim mCDS11 handelt es sich um ein Cyclodextrin, welches 16fach sulfatiert ist und drei Thiobenzylreste trägt.

20 Eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es eine neue Gruppe von anti-HIV-wirksamen Verbindungen auf Cyclodextrinbasis zur Verfügung zu stellen, welche eine gute orale Bioverfügbarkeit besitzen und bereits in besonders niedrigen Konzentrationen die HIV-induzierte Bildung von Syncytien und das wie in der Literatur beschrieben auf dem gleichen Mechanismus beruhende Eindringen des HI-Virus in seine Zielzellen vollständig verhindern. Die Verbindungen sollten darüberhinaus auf einfache Weise chemisch synthetisch erhältlich sein und im Gegensatz zum obenerwähnten mCDS11 körpereigene Bausteine enthalten, die beim Turnover somit zu biologisch unbedenklichen Produkten abbaubar sind. Eine weitere Aufgabe bestand darin den körpereigenen Baustein so zu wählen, daß sich dieser strukturell hervorragend für eine Verankerung der Verbindungen in Lipidmembranen, z. B. Liposomenmembranen eignet.

25 Diese Aufgaben wurde überraschenderweise durch die Zurverfügungstellung wasserlöslicher Cyclodextrinderivate, welche als Polysulfat oder Polyphosphat vorliegen und mit einem Sterin oder Sterinderivat kovalent verknüpft sind gelöst.

30 Als mit dem anionischen Cyclodextrin kovalent verbundene Sterine sind Verbindungen zu verstehen, welchen das Gerüst eines ganz oder teilweise hydrierten Cyclopenta[α]phenanthrens zugrunde liegt und welche in 3/β-Position eine Hydroxylgruppe tragen. Diese Sterine können auch weitere Hydroxylgruppen oder in der an Position C-17 befindlichen verzweigt- oder geradkettigen, 1 bis 10 Kohlenstoffatome enthaltenden Alkyl- oder Alkenylseitenkette eine Carboxylgruppe tragen.

35 Als derartige Sterine kommen z. B. Cholesterol, Lanosterol, Ergosterol, Stigmasterol oder β-Sitosterol, aber auch Gallensäuren wie die Cholsäure oder Deoxycholsäure infrage.

Besonders bevorzugt ist Cholesterol, welches ein natürlicher Baustein der biologischen Membranen ist und daher eine Verankerung der Verbindungen z. B. in der Membran von gegebenenfalls arzneistoffgefüllten Liposomen ermöglicht. Nicht zuletzt spielt jedoch auch die kostengünstige und einfache Verfügbarkeit des Cholesterols eine wichtige Rolle.

40 Befindet sich eine Carboxyfunktion in der an Position C-17 befindlichen Seitenkette des Sterins, so kann diese, gegebenenfalls nach Aktivierung mit z. B. N-Hydroxysuccinimid selektiv unter Bildung eines Amids mit einem Monoaminocyclodextrin verknüpft werden. Ist die einzige reaktive Gruppe des Sterins die Hydroxylgruppe in 3/3-Position, so wird das Sterin vorzugsweise über difunktionale "Brückenmoleküle" mit dem Cyclodextrin verbunden. Zu diesen Brückenmolekülen zählen beispielsweise Disäuren, wie Bernsteinsäure, Glutarsäure, Adipinsäure, oder entsprechende Verbindungen, bei welchen anstelle der Carboxylgruppen, andere hydroxy- oder aminoreaktive Gruppen befindlich sind, wie z. B. Isocyanat-, Säureanhydrid- oder N-Hydroxysuccinimidgruppen. Eine funktionelle Gruppe kann entsprechend mit der Hydroxylgruppe des Sterins verbunden werden, die andere dient zur Bindung an eine Hydroxylgruppe des Cyclodextrins oder die Aminogruppe eines Aminocyclodextrins.

50 Ein derart mit Brückenmolekülen modifiziertes Sterin ist im Sinne des Anspruch 1 als Sterinderivat zu verstehen. Bevorzugtes Sterinderivat ist der Bernsteinsäuremonocholesterylester, bei welchem eine Carboxylgruppe der Bernsteinsäure mit Cholesterol verbunden ist. Die andere Carboxylgruppe kann, gegebenenfalls nach Aktivierung mit z. B. N-Hydroxysuccinimid, zur selektiven Bindung an das bevorzugt verwendete Mono-6-deoxy-6-amino-β-cyclodextrin dienen.

Die so lipophil mit einem Sterin oder Sterinderivat verknüpften Cyclodextrine tragen mindestens soviel anionische Gruppen in Form von Sulfat- oder Phosphatgruppen wie nötig sind, um diesen eine hohe Wasserlöslichkeit, z. B. >10 mg/ml, zu verleihen.

Wie erwähnt lassen sich Cyclodextrine besonders gut und selektiv über Brückenmoleküle mit dem Sterin verknüpfen, wenn man sie zuvor zu Monoaminocyclodextrinen umsetzt. Die Herstellung von Monoaminocyclodextrinen kann auf verschiedene Art und Weise erfolgen. Eine Möglichkeit beschreiben Petter et al. (J. Am. Chem. Soc. 112 (1990) 3860–3868), weitere Methoden wurden von Croft und Bartsch in Tetrahedron 39 (1983) 1417–1474 zusammengefaßt. Soll z. B. der Bernsteinsäuremonocholesterylester mit einem aminomodifizierten Cyclodextrin verknüpft werden, so überführt man den Bernsteinsäuremonocholesterylester vorzugsweise zunächst, wie z. B. von Bellanger und Perly im J. Mol. Struct. 273 (1992) 215–226 für Fettsäuren beschrieben, mit N-Hydroxysuccinimid in einem geeigneten Lösungsmittel, wie z. B. Ethylacetat in den aktivierten Bernsteinsäuremonocholesterylester und setzt diesen mit einem Monoaminocyclodextrin zum cholesterolverknüpften Cyclodextrin um. Nachfolgend wird z. B. in Lösungsmitteln wie Dimethylformamid oder Pyridin eine Sulfatierung oder Phosphatierung mit handelsüblichen Sulfatierungs- oder Phosphatierungsreagenzien durchgeführt. Für eine schonende Sulfatierung eignet sich besonders der Trimethylamin-Schwefeltrioxid-Komplex. Weitere mögliche Sulfatierungs- und Phosphatierungsreaktionen bzw. Reagentien sind ebenfalls von Croft

und Bartsch in Tetrahedron 39 (1983) 1417–1474 oder bei Otake et al. (Antiviral Chem. Chemother. 5 (1994) 155–161) beschrieben.

Bevorzugt werden die erhaltenen Verbindungen in physiologisch unbedenkliche Salze, wie z. B. Natriumsalze überführt, was z. B. durch Versetzen mit einer konzentrierten wässrigen Natriumacetatlösung und anschließendem Ausfällen mit Ethanol geschehen kann.

Liquid Secondary Ion Mass Spectrometry (LSIMS) zeigt, daß die mittlere Zahl anionischer Gruppen stark vom Verhältnis des lipophil modifizierten Cyclodextrinderivats zum "Anionisierungssagens" abhängt und daß die Reaktion in jedem Fall zu Verbindungen führt, die eine Verteilung um eine mittlere Anzahl anionischer Gruppen aufweisen. Die Anzahl der anionischen Gruppen spielt hinsichtlich der Anti-HIV-Aktivität der erfindungsgemäßen Cyclodextrinderivate eine wichtige Rolle. Je höher z. B. der mittlere Sulfatierungsgrad der Verbindungen ist, desto aktiver erweisen sich die Verbindungen.

Vorzugsweise enthalten die erfindungsgemäßen Substanzen im Mittel mehr als 10, besonders bevorzugt im Mittel mehr als 14 anionische Gruppen, wobei diese insbesondere Sulfatgruppen sind.

Im Gegensatz zu nicht lipophil substituierten polyanionischen Cyclodextrinderivaten wie dem 14fach sulfatierten Cyclodextrin von Weiner et al. oder dem mit nur kurzen lipophilen Resten versehenen mCDS11 von Otake et al. können v. a. die erfindungsgemäßen Cyclodextrinderivate, die flexibel über ein Brückenmolekül mit dem Sterin verknüpft sind in Liposomenmembranen effektiv verankert werden. Schon rein rechnerisch besitzen nur die erfindungsgemäßen Verbindungen eine effektive Eindringtiefe in Liposomenmembranen. Durch kalorimetrische Studien an Liposomen in Gegenwart der erfindungsgemäßen Substanzen konnte darüberhinaus durch den Einfluß auf die Phasenumwandlungstemperatur der Liposomen gezeigt werden, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen mit ihrem lipophilen Rest in die Lipiddoppelschicht einzudringen vermögen.

Die arzneimitteltechnische Formulierung der erfindungsgemäßen Verbindungen in Liposomen ist aus verschiedenen Gründen besonders vorteilhaft. So sind die erfindungsgemäßen Verbindungen nicht nur zu ihrem bevorzugten Wirkungs-ort, den Makrophagen transportierbar, sondern auch weitestgehend dem enzymatischen Abbau durch Serumenzyme entzogen. Für verschiedene andere liposomenformulierte Arzneistoffe wurde darüberhinaus eine bessere Verträglichkeit im Vergleich zur Applikation des freien Wirkstoffs gefunden.

Als Liposomen eignen sich alle Arten von pharmazeutisch einsetzbaren Liposomen, vorallem jedoch solche, welche eine erhöhte Serumstabilität besitzen und z. B. durch Injektion applizierbar sind. Besonders geeignet sind z. B. an der Oberfläche mit Polyethylenketten konjugierte Liposomen und pH-sensitive oder antikörperkonjugierte Liposomen. Verschiedene Arten geeigneter Liposomen werden z. B. von Lasic & Martin ("Stealth Liposomes", Boca Raton, CRC Press, 1995), Chu & Szoka (J. Liposome Res. 4 (1994) 361–395) oder Rubas & Schreier ("Liposomen: Fortschritte in Herstellungs-Technologie und Therapie", Pharm. Unserer Zeit 22(1991) 255–270) und entsprechenden weiteren dem Fachmann auf diesem Gebiet bekannten Übersichtsartikeln beschrieben. Bei den die Liposomen aufbauenden Lipiden handelt es sich vorzugsweise um Phosphoglycerolipide, wie sie in natürlichen Membranen vorkommen. Diese können z. B. Phosphatidylcholine, Phosphatidylglycerole, Phosphatidylserine, Phosphatidylinositol oder Phosphatidylethanolamine sein, wobei letztere für die Konjugation mit Polyethylenglykol oder Antikörpern besonders geeignet sind. Die entsprechenden am Glycerolrückgrat befindlichen Fettsäureketten stammen vorzugsweise von linearen, gesättigten oder ungesättigten, 14 bis 24 Kohlenstoffatome enthaltenden Fettsäuren, wobei die beiden Fettsäureketten gleich oder verschieden sein können. Die Liposomen können in derartigen Formulierungen z. B. verschiedenste Größen von etwa 50 nm bis hin zu mehreren Mikrometern besitzen und z. B. uni- oder multilamellarer Art sein.

Als Applikationsmethoden der erfindungsgemäßen Verbindungen kommen sämtliche für wasserlösliche Wirkstoffe bekannten Methoden wie die Injektion, Einnahme in Tablettenform oder topische Applikation in Frage.

Je nach Art der Formulierung der entsprechenden Substanzen ist es empfehlenswert die Dosierung im Arzneimittel so zu wählen, daß wirksame Serumkonzentrationen auch über einen längeren Zeitraum einstellbar sind.

Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1

Herstellung von mit Bernsteinsäuremonocholesterylester verknüpftem Mono-6-deoxy-6-amino- β -cyclodextrin und nachfolgende Sulfatierung

Die Herstellung von Mono-6-deoxy-6-amino- β -cyclodextrin wurde im Detail von Henke et al. (Anal. Chem. 68 (1996) 3158–3165) beschrieben.

Der käuflich erhältliche Bernsteinsäuremonocholesterylester wurde, wie für Fettsäuren von Bellanger und Perly (J. Mol. Struct. 273 (1992) 215–226) beschrieben, in Ethylacetat bei Raumtemperatur mit äquimolaren Mengen N-Hydroxysuccinimid und Dicyclohexylcarbodiimid über Nacht umgesetzt. Der präzipitierte Dicyclohexylharnstoff wurde abfiltriert. Das Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und das Produkt aus Ethanol umkristallisiert. Die Ausbeute war quantitativ.

Äquimolare Mengen des so aktivierten Bernsteinsäuremonocholesterylesters und Mono-6-deoxy-6-amino- β -cyclodextrins wurden in einer gerade ausreichenden Menge Dimethylformamid bei 60°C gelöst und unter Rühren zur Reaktion gebracht. Der Reaktionsfortschritt wurde mittels Dünnschichtchromatographie (Silicagel; Laufmittel: Ethylacetat/Isopropanol/Wasser/konz. Ammoniumhydroxidlösung 7 : 7 : 10 : 0,5; Entwicklung mit Ethanol/Schwefelsäurespray) überprüft. Nach vollständiger Umsetzung wurde das Produkt durch Ausfällen mit Ethanol/Wasser gewonnen, mit heißem Ethanol gewaschen und im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Die Ausbeute war quantitativ.

Das so erhaltene bernsteinsäuremonocholesterylesterverknüpfte β -Cyclodextrin wurde mit Trimethylamin-Schwefeltrioxid bei 60°C in Dimethylformamid unter Rühren über Nacht sulfatiert. Hierbei wurden pro Mol des Cyclodextrinderivats (entsprechend 20 Äquivalenten OH-Gruppen) ca. 60 Mol des Sulfatierungssagens eingesetzt. Das Produkt wurde mit einer ausreichenden Menge Ethanol ausgefällt, in Wasser aufgenommen und erneut in Ethanol ausgefällt. Dann

wurde das Produkt in einer gerade ausreichenden Menge 30%iger wässriger Natriumacetatlösung gelöst, die Lösung wurde mit Aktivkohle versetzt und ca. 5 min auf dem Wasserbad bei 80°C erwärmt und über Diatomeenerde filtriert. Aus dieser Lösung wurde das Produkt mit Ethanol ausgefällt, wobei darauf geachtet wurde, daß die Löslichkeit des Natriumacetats in der Ethanol/Wasser-Mischung nicht unterschritten wird. Man erhält in quantitativer Ausbeute das Natriumsalz des bernsteinsäuremonocholesterylesterverknüpften β -Cyclodextrinsulfats. Dieses wurde vor dem Einsatz in Beispiel 2 in wässrigem Medium aufgenommen und sterilfiltriert (200 nm Sterilfilter).

Der Sulfatierungsgrad entspricht ca. $14,5 \pm 3$ Sulfatgruppen pro Molekül (mittels LSIMS bestimmt).

Vergleichsbeispiele 1 und 2

Es wurde wie unter Beispiel 1 verfahren, jedoch wurde anstelle des dort synthetisierten Cyclodextrinderivats ein entsprechend sulfatiertes β -Cyclodextrin (Vergleichsbeispiel 1) und sulfatiertes, mit Palmitinsäure verknüpftes Mono-6-deoxy-6-amino- β -cyclodextrin (Vergleichsbeispiel 2) hergestellt. Das sulfatierte β -Cyclodextrin trägt also keine lipophile Gruppe. Die Palmitinsäure des N-palmitoylierten sulfatierten Mono-6-deoxy-6-amino- β -cyclodextrins wurde analog zum Bernsteinsäuremonocholesterylester aktiviert.

Beispiel 2

Die in Beispiel 1 und den Vergleichsbeispielen 1 und 2 beschriebenen Verbindungen wurden hinsichtlich ihrer anti-HIV-Wirkung in einem Syncytiumbildungs-Assay getestet. Syncytien sind funktionsuntüchtige fusionierte Zellen, die gebildet werden wenn Zellen, die das HIV-Fusionsprotein gp160 an ihrer Oberfläche tragen mit nicht infizierten Rezeptorzellen fusionieren. Als Rezeptorzellen dienten in diesem Versuch H9-Zellen. Als gp160-tragende Zellen wurden TF228.1.16-Zellen verwendet. Dann wurde ein Syncytiumbildungs-Assay analog zu Jonak et al. (Aids Res. Hum. Retrovir. 9 (1993) 23-32) durchgeführt. Als Medium wurde jedoch handelsübliches "Dulbecco's modified Eagles" (= DME)-Nährmedium (enthaltend 16% fötales Rinderserum) verwendet. Nach 18 Stunden wurde die Syncytienbildung studiert. Bereits ab einer Konzentration von ca. 8 $\mu\text{g/ml}$ (ca. 2,6 μM) bezogen auf das 14,5fach sulfatierte, cholesterolverknüpfte β -Cyclodextrinderivat fand keine zellvernichtende gp160-induzierte Syncytienbildung mehr statt. Die erfindungsgemäße Verbindung (Beispiel 1) erwies sich somit als höchst anti-HIV-aktiv. Im betrachteten Konzentrationsbereich, welcher bis zum 50fachen der notwendigen effektiven Konzentration reichte, zeigte die erfindungsgemäße Verbindung keinen meßbaren oder lichtmikroskopisch sichtbaren cytotoxischen Einfluß auf die Zellkulturen (Trypan-Blau-Test und Alamar-Blau-Test).

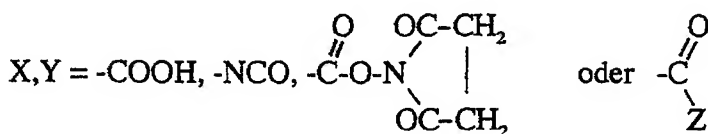
Die Verbindungen der Vergleichsbeispiele waren deutlich weniger effektiv, so konnte eine vollständige Verhinderung der Syncytienbildung durch das sulfatierte β -Cyclodextrin (Vergleichsbeispiel 1) auch bei der höchsten untersuchten Konzentration (400 $\mu\text{g/ml}$) nicht erreicht werden. Das N-palmitoylierte sulfatierte Mono-6-deoxy-6-amino- β -cyclodextrin (Vergleichsbeispiel 2) war erst bei einer Konzentration von ca. 40 $\mu\text{g/ml}$ in der Lage die Syncytienbildung vollständig zu unterbinden.

Patentansprüche

1. Wasserlösliches Cyclodextrin welches als Polysulfat oder Polyphosphat vorliegt, **dadurch gekennzeichnet**, daß es mit einem Sterin oder Sterinderivat kovalent verknüpft ist.
2. Cyclodextrin gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das wasserlösliche Cyclodextrin ein β -Cyclodextrin oder β -Cyclodextrinmonoamin ist.
3. Cyclodextrin gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Sterin ein Sterin der folgenden Gruppe "Cholesterol, Lanosterol, Ergosterol, Stigmasterol, β -Sitosterol, Cholsäure und Deoxycholsäure" ist.
4. Cyclodextrin gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das Sterin Cholesterol ist.
5. Cyclodextrin gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Sterin mittels eines difunktionalen Brückenmoleküls der allgemeinen Formel



mit



$m = 1$ bis 4 und $Z =$ Halogen, mit dem Cyclodextrin verbunden ist.

6. Cyclodextrin gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das Sterinderivat ein Monoester zwischen einem und einer Disäure der folgenden Gruppe "Bernsteinsäure, Glutarsäure und Adipinsäure" ist.
7. Cyclodextrin gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Brückenmolekül Bernsteinsäure oder deren N-Hydroxysuccinimid ist.
8. Cyclodextrin gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß das Cyclodextrin

polysulfatiert als physiologisch verträgliches Salz vorliegt.

9. Cyclodextrin gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß das Cyclodextrin als Natriumsalz vorliegt.

10. Cyclodextrin gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Cyclodextrin im Mittel mindestens 10, vorzugsweise im Mittel mindestens 14 Sulfatgruppen aufweist.

11. Verwendung eines oder mehrerer Cyclodextrine gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10 zur Herstellung von Arzneimitteln mit antiviraler, insbesondere Anti-HIV-Wirkung.

12. Arzneimittel, insbesondere solche mit Anti-HIV-Wirkung, enthaltend, neben üblichen nicht-toxischen Formulierungsbestandteilen eines oder mehrere der Cyclodextrine gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10.

13. Arzneimittel gemäß Anspruch 12, enthaltend Liposomen.

14. Arzneimittel gemäß einem der Ansprüche 12 oder 13, enthaltend weitere, insbesondere antivirale Arzneistoffe.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -